



Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



Original

Importancia clínica del aislamiento de *Haemophilus* spp. (excluyendo *H. ducreyi*) en muestras genitales. Revisión sistemática



Marta Ruiz del Pino^a, Antonio Rosales-Castillo^{b,d,*}, José María Navarro-Marí^{c,d} y José Gutiérrez-Fernández^{a,d}

^a Departamento de Microbiología, Facultad de Medicina, Universidad de Granada-ibs, Granada, España

^b Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Virgen de las Nieves-ibs, Granada, España

^c Departamento de Microbiología, Hospital Universitario Virgen de las Nieves-ibs, Granada, España

^d Programa de Doctorado en Medicina Clínica y Salud Pública, Universidad de Granada, Granada, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 28 de noviembre de 2021

Aceptado el 24 de febrero de 2022

On-line el 13 de mayo de 2022

Palabras clave:

Haemophilus

Urethritis

Proctitis

Vulvovaginitis

Infecciones de transmisión sexual

RESUMEN

Introducción y objetivos: Actualmente el diagnóstico microbiológico de las infecciones genitales se realiza con métodos moleculares, los cuales permiten detectar agentes etiológicos menos frecuentes, pero con potencial importancia patogénica, como *Haemophilus* spp. El objetivo de esta revisión es analizar y resaltar la importancia clínica del aislamiento de *Haemophilus* spp. en infecciones genitales y rectales, excluyendo *H. ducreyi*.

Material y métodos: Se ha realizado una revisión sistemática en base a una búsqueda exhaustiva de las publicaciones incluidas en la base de datos MEDLINE hasta el 5 de agosto de 2021, sobre la presencia de *Haemophilus* spp. en infecciones genitales y rectales, excluyendo *H. ducreyi*.

Resultados: Tras revisar lo descrito en la literatura, las especies de *Haemophilus* (excluyendo *H. ducreyi*: HSNOD) se detectaron en 2397 episodios de infección genital, siendo las especies más frecuentemente aisladas *H. influenzae* y *H. parainfluenzae*. La mayoría de los episodios (87,6%) están constituidos por aislamiento único. Existe un ligero predominio en mujeres (48,3%) donde puede producir cuadros de vaginitis, salpingitis, endometritis o complicaciones durante el embarazo. En hombres, el cuadro clínico suele corresponder a una urethritis. La mayoría de las muestras corresponde a exudados vaginales y uretrales, con una representación minoritaria a nivel rectal (2,3%).

Conclusión: HSNOD desempeña un papel patogénico relevante en episodios de infección genital, por lo que los protocolos de diagnóstico microbiológico deben incluir métodos que permitan su detección, así como incluirlos en el espectro etiológico de este tipo de cuadros clínicos.

© 2022 Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Clinical significance of isolation of *Haemophilus* no *ducreyi* in genital samples. Systematic review

ABSTRACT

Introduction and objectives: Currently, the microbiological diagnosis of genital infections is carried out with molecular methods, which allow the detection of less frequent etiological agents but with potential pathogenic importance, such as *Haemophilus* spp. The objective of this review is to analyze and highlight the clinical importance of the isolation of *Haemophilus* spp. in genital and rectal infections, excluding *H. ducreyi*.

Material and methods: A systematic review was carried out based on an exhaustive search of the publications included in the MEDLINE database up to August 5, 2021, on the presence of *Haemophilus* spp. in genital and rectal infections, excluding *H. ducreyi*.

Results: After reviewing what was described in the literature, *Haemophilus* spp. (excluding *H. ducreyi*: HSNOD) was detected in 2397 episodes of genital infection, the most frequently isolated species being

Keywords:

Haemophilus

Urethritis

Proctitis

Vulvovaginitis

Sexually transmitted infections

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: anrocas90@hotmail.com (A. Rosales-Castillo).

H. influenzae and *H. parainfluenzae*. Most of the episodes (87.6%) are constituted by single isolation. There is a slight predominance in women (48.3%) where it can cause vaginitis, salpingitis, endometritis or complications during pregnancy. In men, the clinical picture usually corresponds to urethritis. Most of the samples correspond to vaginal and urethral exudates, with a minority representation at the rectal level (2.3%).

Conclusion: HSNOD plays a relevant pathogenic role in episodes of genital infection, so microbiological diagnostic protocols must include methods that allow their detection, as well as include them in the etiological spectrum of this type of clinical picture.

© 2022 Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

Las infecciones del tracto genital son entidades frecuentes que comparten presentación clínica pero que pueden estar provocadas por multitud de agentes etiológicos, a parte de los microorganismos comúnmente considerados patógenos¹. Además, se suma la gran diversidad de la microbiota y la importante variabilidad interindividual, lo que hace aún más difícil la distinción entre un posible papel patogénico o no². Entre esos agentes menos frecuentes y con posible papel patogénico, se encuentran las especies del género *Haemophilus*, excluyendo a *H. ducreyi* (HSNOD). El género *Haemophilus*, perteneciente a la familia *Pasteurallaceae*, está formado por pequeños bacilos gramnegativos anaerobios facultativos, pleomórficos, inmóviles y no esporulados. Se caracteriza por requerimientos nutricionales exigentes, precisando el medio agar chocolate para su correcto crecimiento e identificación. Las especies de HSNOD más frecuentemente involucradas son *Haemophilus influenzae* (*H. influenzae*), *Haemophilus parainfluenzae* (*H. parainfluenzae*) y *Haemophilus haemolyticus* (*H. haemolyticus*). El primero de ellos es bien conocido, tratándose de un agente colonizador del tracto respiratorio superior y genital, pudiendo comportarse como patógeno oportunista. En los últimos años están apareciendo en la literatura cada vez más casos de urethritis asociada a *H. influenzae*, y recientemente se ha descrito su asociación con urethritis no gonocócica, tanto en hombres que tienen sexo con hombres (HSH) como con mujeres³. Además, es la segunda causa más frecuente de vulvovaginitis en niñas no vinculada a transmisión sexual⁴. *H. parainfluenzae* coloniza predominantemente la orofaringe, pudiendo dar lugar a infecciones por contigüidad, bacteriemias, endocarditis e infecciones genitales⁵. *H. haemolyticus* es difícil de diferenciar de las especies de *H. influenzae* no encapsuladas por sus similitudes morfológicas, bioquímicas y genéticas, siendo difícil distinguirlos en ocasiones mediante los métodos microbiológicos convencionales, por lo que algunos autores abogan por la combinación de métodos convencionales y análisis mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR)⁶; también la espectrometría de masas (MALDI-TOF) ha mostrado buenos resultados en capacidad de diferenciación⁷. Rara vez tiene potencial patógeno.

Además, se sabe de la existencia de genoespecies crípticas biotipo IV, genéticamente relacionadas con *H. haemolyticus*, pero con fenotipo y localización diferentes, como «*Haemophilus quentini*», cuya presencia se ha descrito en el tracto genitourinario y pueden provocar infecciones genitales en embarazadas, corioamnionitis y parto pretérmino, e incluso cuadros neumónicos o sépticos en neonatos⁸.

El objetivo de este trabajo es analizar la presencia de especies de HSNOD en el desarrollo de infecciones genitales, mediante una revisión sistemática de la literatura.

Material y métodos

Se realizó una búsqueda en la base de datos MEDLINE, a través de PubMed, de aquellos trabajos que describen la presencia

de *Haemophilus* spp. en exudados genitales (vaginal, endocervical y uretral) y rectales (en HSH). Se emplearon los términos de búsqueda: «*Haemophilus* and urethritis», «*Haemophilus* and proctitis», «*Haemophilus* and vaginitis», «*Haemophilus* and cervicitis», «*Haemophilus* and salpingitis», «*Haemophilus* and endometritis», «*Haemophilus* and Bartholinitis», «*Haemophilus* and tubo-ovarian abscess», «*Haemophilus* and septic abortion», «*Haemophilus* and chorionamnionitis». Los criterios de inclusión fueron: trabajos publicados hasta el 1 de septiembre de 2021; y trabajos publicados en inglés o español. Los criterios de exclusión fueron: trabajos referidos a la especie *H. ducreyi* o *Haemophilus vaginalis*; y trabajos que analizan muestras de procedencia distinta a la genital o rectal. También se revisó la bibliografía de los trabajos para reducir el número de pérdidas.

Resultados

Se obtuvieron 145, 3, 583, 595, 21, 73, 14, 6, 16 y 30 publicaciones para los criterios «*Haemophilus* and urethritis», «*Haemophilus* and proctitis», «*Haemophilus* and vaginitis», «*Haemophilus* and cervicitis», «*Haemophilus* and salpingitis», «*Haemophilus* and endometritis», «*Haemophilus* and Bartholinitis», «*Haemophilus* and tubo-ovarian abscess», «*Haemophilus* and septic abortion», «*Haemophilus* and chorionamnionitis» respectivamente, que, posteriormente, se sometieron a los criterios de inclusión y exclusión, obteniéndose 117 trabajos. De ellos, no se pudieron localizar 13 (Northwest Med. 1955;54(9):992-3, J Pathol Bacteriol. 1967;93(1):109-18, Am J Vet Res. 1971;32(12):2067-9, Am J Clin Pathol. 1980;73(2):285-7, Med J Aust. 1985;143(5):223, Med J Aust. 1985;142(9):531, J Infect Dis. 1986;153(1):165-7, Acta Paediatr Scand. 1987;76(2):363-4, Med Clin (Barc). 1989;92(9):335-7, Med Clin (Barc). 1989;93(19):758-9, Pediatr Infect Dis J. 1994;13(3):243, Am J Obstet Gynecol. 1994;170(4):1008-17, J Am Board Fam Pract. 1994;7(4):335-41). En la [tabla 1](#) se incluyen 104 trabajos, que agrupan un total de 2397 episodios de infección genital producida por *Haemophilus* spp. Las especies aisladas con mayor frecuencia son *H. influenzae* (57,7%; 1383/2397) y *H. parainfluenzae* (35,7%; 855/2397). En un 6,7% (159/2397) de los episodios no se realiza identificación de especie. En la mayoría de los episodios (87,6%; 2099/2397), *Haemophilus* se aísla en cultivo monomicrobiano. En caso contrario, con frecuencia se detecta junto con *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Ureaplasma* spp. o *Mycoplasma* spp.

La mayoría de los trabajos describen adecuadamente el método empleado en el laboratorio para el aislamiento de *Haemophilus*. Hasta 2011, destaca el empleo de técnicas de cultivo y pruebas bioquímicas. A partir de ese año, irrumpen las técnicas de biología molecular, como PCR o secuenciación de la subunidad 16S del ARNr. Más recientemente, se emplea espectrofotometría de masas (MALDI-TOF).

En cuanto al sexo de los pacientes, el 34,8% (835/2397) son hombres; el 48,3%, mujeres (1158/2397) y en el 16,9% (404/2397) no se informa. Solo la mitad de los trabajos proporcionan datos sobre

Tabla 1
Estudios que informan del aislamiento de *Haemophilus* spp. en muestras genitales

| Autor (año de publicación) | N.º de episodios | Microorganismos | Edad/ sexo | Posibles factores predisponentes | Manifestaciones clínicas | Muestra clínica | Diagnóstico microbiológico reflejado | Tratamiento | |
|------------------------------------|------------------|---|---------------------------|---|---|---|---|--|----|
| Skirrow MB (1970) ⁹ | 1 | <i>H. influenzae</i> | 48/F | NC | Absceso tubo-ovárico | Exudado de absceso | Cultivo | Cirugía y ampicilina | |
| Hurley R (1970) ¹⁰ | 1 | <i>H. influenzae</i> | 29/F | Dispositivo intrauterino | Endometritis | Exudado vaginal | Cultivo | Retirada de dispositivo | |
| Farrand RJ (1971) ¹¹ | 1 | <i>H. influenzae</i> | 4/ F | NC | Secreción vaginal e irritación. Vagina inflamada con exudado purulento | Exudado vaginal | Cultivo | Ampicilina | |
| Berczy J (1973) ¹² | 1 | <i>H. influenzae</i> | 35/ F | Cirugía de ligadura de trompas 7 años antes. | Absceso tubárico derecho | Punción-aspiración del absceso | Cultivo | Ampicilina + cloxacilina | |
| Khuri-Bulos N (1975) ¹³ | 8 | <i>H. influenzae</i> | 27/F | NC | Aborto séptico | Exudado vaginal | Cultivo | NC | |
| Herva E (1975) ¹⁴ | 1 | <i>H. influenzae</i> | NC/F | NC | Sepsis neonatal | Exudado cervical y/o vaginal | NC | NC | |
| Nicholls S (1975) ¹⁵ | 1 | <i>H. influenzae</i> | 31/ F | NC | Salpingitis | Exudado tubárico | Cultivo | NC | |
| | 1 | <i>H. influenzae</i> | 18/ F | NC | Sepsis neonatal | Exudado vaginal Biopsia de placenta | Cultivo | Penicilina + kanamicina (NR) Ampicilina Penicilina + kanamicina | |
| Bowie WR (1977) ¹⁶ | 10 | 7 <i>H. parainfluenzae</i> 4 + <i>C. trachomatis</i> 3 <i>H. influenzae</i> | NC/ M | NC | 4 uretritis y 3 asintomáticos 3 asintomáticos | Hemorragia anteparto y secreción vaginal. Sepsis neonatal y éxitus | Exudado vaginal y muestras respiratorias del neonato Exudado uretral | Cultivo (Virginia Polytechnic Institute) | NC |
| Albritton WL (1978) ¹⁷ | 5 | <i>H. influenzae</i> | 18F, 20F, 22F 30F,33/F | 2 Embarazo | 1 vulvovaginitis, 2 aborto séptico, 1 salpingitis aguda | Exudado vaginal, hemocultivos | Cultivo | Ampicilina, kanamicina | |
| Gibson M (1978) ¹⁸ | 1 | <i>H. influenzae</i> | NC/F | Embarazo de 28 semanas. Rotura prematura de membranas | Amnionitis | Líquido amniótico | Cultivo | NC | |
| Ogden E (1979) ¹⁹ | 1 | <i>H. influenzae</i> | NC/F | Embarazo de 16 semanas | Amnionitis | Líquido amniótico | Cultivo | NC | |
| Simon HB (1980) ²⁰ | 1 | <i>H. influenzae</i> | 36/F | NC | Salpingitis/endometritis | Exudado vaginal | Cultivo | NC | |
| Arias JW (1981) ²¹ | 1 | <i>H. parainfluenzae</i> | 18/F | Embarazo 29 semanas | Corioanmionitis | Placenta | Cultivo | NC | |
| De Pass EE (1982) ²² | 1 | <i>H. influenzae</i> | 22/F | NC | Salpingitis bilateral y absceso | Exudado tubárico | Cultivo | Salpingo-ooforectomía bilateral, histerectomía y ampicilina Ampicilina, gentamicina | |
| Pastorek J (1982) ²³ | 2 | <i>H. influenzae</i> | 26F y 17F | Embarazadas (37 y 40 semanas) | Corioanmionitis Endometritis | Placenta y exudado cervical | Cultivo | Ampicilina, gentamicina | |
| Chowdhury MN (1983) ²⁴ | 1 | <i>H. parainfluenzae</i> | NC/ M | NC | Uretritis, secreción uretral | Exudado uretral | NC | Amoxicilina | |
| Hall GD (1983) ²⁵ | 11 | 11 <i>H. influenzae</i> | NC/ 9 F 2 M | NC | 4 vaginitis, 2 endometritis asociada a DIU, 1 aborto séptico incompleto, 1 síndrome uretral y 1 NC 2 uretritis | Exudado cervical, vaginal o uretral | Pruebas bioquímicas | NC | |

Tabla 1 (continuación)

| Autor (año de publicación) | N.º de episodios | Microorganismos | Edad/ sexo | Posibles factores predisponentes | Manifestaciones clínicas | Muestra clínica | Diagnóstico microbiológico reflejado | Tratamiento |
|-----------------------------------|------------------|---|-----------------------|------------------------------------|--|---|--------------------------------------|---|
| Messing M (1983) ²⁶ | 1 | <i>H. parainfluenzae</i> | NC/ M | NC | Uretritis no gonocócica: eritema genital y secreción uretral | Exudado uretral | Cultivo y pruebas bioquímicas | NC |
| | 1 | <i>H. parainfluenzae</i> | | NC | Lesiones ulcerosas en genitales | | | |
| | 1 | <i>H. parainfluenzae</i> | | Sífilis secundaria | Eritema genital y adenopatía inguinal | | | |
| | 1 | <i>H. parainfluenzae</i> | | Foliculitis púbica | Lesiones genitales eritematosas | | | |
| | 1 | <i>H. parainfluenzae</i> | | Gonorrea y condiloma acuminado | Secreción uretral y lesión genital | | | |
| | 1 | <i>H. influenzae</i> | | NC | Disuria y secreción uretral | | | |
| | 1 | <i>H. influenzae</i> | | Sífilis primaria | Lesiones ulcerosas en genitales | | | |
| | 1 | <i>H. influenzae</i> | | NC | Uretritis no gonocócica: disuria y secreción uretral | | | |
| Tebbutt GM (1984) ²⁷ | 6 | <i>H. influenzae</i> 1 + <i>N. gonorrhoeae</i> | NC/ F | NC | 3 niñas con secreción vaginal 2 infección posnatal 1 enfermedad pélvica inflamatoria | Exudado vaginal | Cultivo y pruebas bioquímicas | NC |
| Nakamura KT (1984) ²⁸ | 1 | <i>H. parainfluenzae</i> | 24/F | Embarazada 28 semanas | Rotura prematura de membranas | Exudado cervical y placenta | Cultivo | Ampicilina y gentamicina |
| Paavonen J (1985) ²⁹ | 2 | <i>H. influenzae</i> | 22/F, 29/F | 1 Relación sexual de riesgo previa | 1 Piosálpinx 1 absceso tubo-ovárico | Exudado de trompa y de absceso | Cultivo | Doxiciclina y metronidazol Penicilina G y metronidazol |
| Campognone P (1986) ³⁰ | 17 | <i>H. influenzae</i> | 17 F | 17 embarazadas. 1 diabética | Corioamnionitis | Placenta y sangre maternal | Cultivo | NC |
| Crowe HM (1987) ³¹ | 2 | <i>H. influenzae</i> | NC/F | 1 Enfermedad de Crohn | 2 abscesos tubo-ováricos | Exudado de absceso | Cultivo | Cloranfenicol y tobramicina NC |
| LW Davis (1987) ³² | 1 | <i>H. influenzae</i> | NC/F | NC | Absceso tubo-ovárico | NC | NC | NC |
| Winn HN (1987) ³³ | 1 | <i>H. influenzae</i> | 25/F | Embarazada de 22 semanas | Corioamnionitis | Sangre maternal y líquido amniótico | Cultivo | Ampicilina |
| Casin I (1988) ³⁴ | 60 | 60 <i>H. influenzae</i> 52 en solitario 3 + <i>C. albicans</i> 3 + <i>T. vaginalis</i> 1 + <i>N. gonorrhoeae</i> 1 + <i>C. trachomatis</i> | NC/ 37 M, 20 F y 3 NC | NC | NC | 37 exudado uretral 19 exudado vaginal y/o cervical 3 orina 1 glándula de bartolino | Cultivo y pruebas bioquímicas | NC |
| Andreu A (1989) ³⁵ | 10 | 7 <i>H. parainfluenzae</i> 3 <i>H. influenzae</i> 7 en solitario 3 + otros* | NC/ M | NC | 7 uretritis | Exudado uretral | NC | NC |
| | 20 | 15 <i>H. influenzae</i> 5 <i>H. parainfluenzae</i> + otros* | NC/ F | 5 portadoras de DIU | 8 vaginitis, 3 salpingitis y 9 NC | Exudado endocervical o vaginal | NC | NC |
| Drouet EB (1989) ³⁶ | 244 | 216 <i>H. parainfluenzae</i> 28 <i>H. influenzae</i> | NC | NC | NC | NC | NC | NC |
| Houang E (1989) ³⁷ | 73 | <i>H. parainfluenzae</i> | NC/ 71 M y 2 F | NC | NC | 71 exudado uretral 2 exudado vaginal | MicroScan | NC |

Tabla 1 (continuación)

| Autor (año de publicación) | N.º de episodios | Microorganismos | Edad/ sexo | Posibles factores predisponentes | Manifestaciones clínicas | Muestra clínica | Diagnóstico microbiológico reflejado | Tratamiento |
|---|------------------|--|------------------------|---|---|---|--------------------------------------|--|
| Martel AY (1989) ³⁸ | 103 | <i>Haemophilus</i> spp. | NC/ 56 M, 33 F y 14 NC | NC | NC | 55 exudado genital 48 exudado rectal | Pruebas bioquímicas | NC |
| Leiberman JR (1989) ³⁹ | 1 | <i>H. influenzae</i> | 35/F | Embarazada de 16 semanas | Amnionitis | Líquido amniótico | Cultivo | NC |
| van Bosterhaut B (1990) ⁴⁰ | 3 | <i>H. influenzae</i> | NC/F | NC | 3 bartolinitis | Exudado de glándula | Cultivo | NC |
| Christensen JJ (1990) ⁴¹ | 17 | <i>Haemophilus</i> spp. | NC/ F | NC | Bartholinitis, salpingitis y/o secreción vaginal | NC | NC | NC |
| Quentin R (1990) ⁴² | 8 | <i>H. influenzae</i> | NC/ F | Cirugía de quiste o absceso en glándula de Bartolino | Bartolinitis | Aspirado quiste o absceso | NC | NC |
| Silverberg K (1990) ⁴³ | 1 | <i>H. influenzae</i> | 17/F | Embarazada de 29 semanas | Corioamnionitis | Líquido amniótico y placenta | Cultivo | Ampicilina, gentamicina, clindamicina |
| Pinhas-Hamiel O (1991) ⁴⁴ | 1 | <i>H. influenzae</i> | 28/F | Embarazada 13 semanas Relación sexual de riesgo previa | Aborto séptico | Hemocultivos | Cultivo | NC |
| Facinelli B (1991) ⁴⁵ | 1 | <i>H. parainfluenzae</i> | NC | Relación sexual de riesgo | Uretritis | NC | NC | NC |
| Bendig JW (1991) ⁴⁶ | 2 | <i>H. influenzae</i> | 35/F, 29/F | 1 DIU | 2 salpingitis purulentas | Exudado peritoneal y de trompa | Cultivo | Drenaje, ceftriaxona, metronidazol |
| Lefevre JC (1991) ⁴⁷ | 21 | <i>H. parainfluenzae</i> | NC/ M | NC | Uretritis | Exudado uretral | NC | NC |
| Bosch J (1991) ⁴⁸ | 9 | <i>H. influenzae</i> | NC/F | NC | 7 abscesos de glándula de Bartolino | Exudado glándula y vaginal | NC | Ampicilina |
| Rusin P (1991) ⁴⁹ | 13 | <i>H. influenzae</i> | NC/F | NC | 1 endometritis poscesárea 1 corioamnionitis 13 endometri-tis/corioamnionitis | NC | NC | NC |
| Mazor M (1991) ⁵⁰ | 1 | <i>H. influenzae</i> | 28/F | Embarazada de 29 semanas Rotura prematura de membranas | Amnionitis | Líquido amniótico y sangre neonatal | Cultivo | Ampicilina y gentamicina |
| Kragsberg P (1993) ⁵¹ | 6 | <i>H. influenzae</i> | NC/F | 6 embarazadas 1 Endometritis recurrentes | 3 abscesos tubo-ováricos 2 abortos sépticos 1 sepsis posparto | Exudado de absceso Exudado vaginal | Cultivo | Cefalosporina, ampicilina, metronidazol, doxiciclina |
| Ault KA (1993) ⁵² | 3 | <i>H. influenzae</i> | 18F, 22F, 29F | 3 Embarazadas (29, 31 y 31 semanas) | Amnionitis | Sangre maternal y placenta | Cultivo | Vancomicina y gentamicina Ampicilina y gentamicina Ceftizoxima |
| Kinney JS (1993) ⁵³ | 6 | <i>H. influenzae</i> | NC/F | Embarazadas de 24 a 40 semanas | Corioamnionitis | Placenta y sangre neonatal | Cultivo | 1 Ampicilina, 1 cefalosporina |
| Gill MV (1995) ⁵⁴ | 1 | <i>H. influenzae</i> | 36/F | Embarazada de 35 semanas, placenta précreta | Corioamnionitis | Hemocultivos y exudado cervical | Cultivo | Ceftazidima y aztreonam |
| Llanes Caballero R (1996) ⁵⁵ | 1 | <i>H. influenzae</i> | NC/ M | Esquistosomiasis previa | Molestias al orinar y secreción uretral purulenta | Exudado uretral | NC | Norfloxacino |
| Pena MJ (1996) ⁵⁶ | 20 | <i>H. influenzae</i> | NC/ F | Niñas prepúberes | Vulvovaginitis | Exudado vaginal | NC | NC |
| Vázquez F (1996) ⁵⁷ | 155 | 100 <i>H. parainfluenzae</i> 45 <i>H. influenzae</i> 10 <i>Haemophilus</i> spp. 21 en solitario 134 + otros* | 2 M, 11 F y 142 NC | Mujeres trabajadoras del sexo y hombres con uretritis | 8 uretritis 2 epidídimo-orquitis 9 cervicitis y/o vaginitis 2 abscesos glándula de Bartolino 134 NC | NC | Cultivo | NC |

Tabla 1 (continuación)

| Autor (año de publicación) | N.º de episodios | Microorganismos | Edad/ sexo | Posibles factores predisponentes | Manifestaciones clínicas | Muestra clínica | Diagnóstico microbiológico reflejado | Tratamiento |
|---|------------------|--|----------------------|--|--|--|--------------------------------------|--|
| Carmeci C (1997) ⁵⁸ | 1 | <i>H. influenzae</i> | 48/F | NC | Salpingitis aguda y shock séptico | Exudado peritoneal y hemocultivos | Cultivo | Salpingooforectomía y ceftriaxona |
| Cox RA (1997) ⁴ | 11 | <i>H. influenzae</i> | < 14/ F | NC | Vulvovaginitis | Exudado vulvar y vaginal | Cultivo | Amoxicilina |
| García E (1997) ⁵⁹ | 30 | 18 <i>H. influenzae</i> | NC/ F | Embarazadas, parturientas, puérperas | 1 aborto 2 muertes anteparto 1 muerte potparto 14 neonatos vivos (5 infección confirmada y 5 sospecha de infección y 4 sanos) | Exudado vaginal tomado intraparto o durante posparto inmediato | NC | NC |
| | | 12 <i>H. parainfluenzae</i> | | | 1 muerte anteparto 12 neonatos vivos (10 sospecha de infección) | | | |
| Aydin MD (1998) ⁶⁰ | 19 | 11 <i>H. parainfluenzae</i> 8 <i>H. influenzae</i> | NC/ M | NC | Uretritis | Exudado uretral | Pruebas bioquímicas | NC |
| Rodríguez-Guardado (2000) ⁶¹ | 1 | <i>H. influenzae</i> | 36/F | NC | Salpingitis bilateral | Exudado peritoneal | Cultivo | Salpinguectomía, clindamicina, gentamicina |
| Cherpes TL (2002) ⁶² | 1 | <i>H. influenzae</i> | 39/ F | Embarazada de 8 semanas | Aborto séptico. Corioamnionitis aguda. Febrícula, sangrado vaginal y cefalea | Hemocultivo Biopsia de placenta | NC | Gentamicina + ampicilina + clindamicina. Ceftriaxona. Levofloxacino. |
| Cox RA (2002) ⁶³ | 39 | 38 <i>H. influenzae</i> 1 <i>H. parainfluenzae</i> 8 + flora anaerobia mixta | 18 meses -11 años/ F | 14 vulvovaginitis recurrentes 5 dos episodios previos de vulvovaginitis por <i>H. influenzae</i> , 1 tres episodios previos | Vulvovaginitis: irritación y secreción vaginal | Exudado vulvar y vaginal | Cultivo | 19 amoxicilina 9 amoxicilina-clavulánico 6 trimetoprim 6 miconazol 2 metronidazol 2 claritromicina/eritromicina NC |
| Campos J (2003) ⁶⁴ | 2 | <i>H. influenzae</i> serotipo e | NC/ F | NC | Vaginitis | NC | NC | NC |
| Cuadros J (2004) ⁶⁵ | 12 | <i>H. influenzae</i> | 2-12/ F | NC | Vulvovaginitis | Exudado vaginal | NC | NC |
| Mikamo H (2005) ⁶⁶ | 1 | <i>H. influenzae</i> | NC/F | NC | Bartolinitis | Exudado de glándula | Cultivo | Cefteram pivoxil |
| Tanaka K (2005) ⁶⁷ | 8 | <i>H. influenzae</i> | NC/F | NC | Absceso de glándula de Bartolino | Exudado de glándula | Cultivo y PCR | NC |
| Iser P (2005) ⁶⁸ | 2 | <i>H. influenzae</i> | NC/ M | Heterosexuales | Uretritis no gonocócica | Exudado uretral | Cultivo | NC |
| Tsai HY (2006) ⁶⁹ | 1 | <i>H. influenzae</i> | NC/ F | Niña prepúber. No relaciones sexuales, ni abusos. | Vulvovaginitis, profusa secreción vaginal | Exudado vaginal | NC | NC |
| Varela JA (2006) ⁷⁰ | 12 | <i>Haemophilus</i> spp. | NC/ M | Heterosexuales. Pareja con neoplasia cervical intraepitelial (CIN) | Asintomáticos | Exudado uretral | Cultivo | NC |
| Kohlberger P (2007) ⁷¹ | 11 | <i>H. influenzae</i> | NC/ F | Niñas con antecedente de abuso sexual | NC | Exudado vaginal | NC | NC |
| Santiago JL (2008) ⁷² | 1 | <i>H. parainfluenzae</i> | 41/ M | Heterosexual Sexo oral sin protección con trabajadora del sexo | Disuria, secreción uretral y adenopatía inguinal. Hiperemia conjuntival con exudado purulento, reacción folicular tarsal, blefaritis y edema palpebral | Exudado uretral y conjuntival | Cultivo y pruebas bioquímicas | Ceftriaxona + doxiciclina |

Tabla 1 (continuación)

| Autor (año de publicación) | N.º de episodios | Microorganismos | Edad/ sexo | Posibles factores predisponentes | Manifestaciones clínicas | Muestra clínica | Diagnóstico microbiológico reflejado | Tratamiento |
|--------------------------------------|------------------|--|--------------------------------|---|---|--|--------------------------------------|---|
| Orellana MA (2009) ⁷³ | 36 | 22 <i>H. parainfluenzae</i> 14 <i>H. influenzae</i> | NC/ M | NC | NC | Exudado uretral | API NH test | NC |
| Sikanić-Dugić N (2009) ⁷⁴ | 5 | <i>H. influenzae</i> | 2-8/ F | NC | Vulvovaginitis | Exudado vaginal | Cultivo | NC |
| Kakisi (2010) ⁷⁵ | 1 | <i>H. influenzae</i> | 42F | NC | Absceso tubo-ovárico | Exudado de absceso | Cultivo | Cirugía y cefoxitina/metronidazol |
| Glover WA (2011) ⁸ | 1 | «H. quentini» | 28/ M | Episodios previos de uretritis y prostatitis. Sexo sin protección | Escasa secreción uretral, eyaculación dolorosa | Exudado uretral | Secuenciación 16S rARN | Ceftriaxona + azitromicina |
| | 1 | «H. quentini» | 30/ M | NC | NC | | | NC |
| | 1 | «H. quentini» + <i>N. gonorrhoeae</i> | 32/ M | NC | NC | | | NC |
| Mc Kechnie ML (2011) ⁷⁶ | 11 | <i>H. influenzae</i> | 2 <25, 5 25-29, 4 >35/ F | NC | 7 sintomáticos 4 asintomáticos | Exudado endocervical Exudado vaginal Orina | PCR | NC |
| Orellana MA (2011) ⁷⁷ | 77 | 45 <i>H. parainfluenzae</i> 32 <i>H. influenzae</i> 4 + <i>C. trachomatis</i> 2 + <i>U. urealyticum</i> | >15/ M | NC | Uretritis | Exudado uretral | API NH test | NC |
| Calner PA (2012) ⁷⁸ | 1 | <i>H. influenzae</i> | 36/F | Embarazada 16 semanas | Aborto séptico | Hemocultivos | Cultivo | Curetaje, ampicilina, clindamicina, gentamicina |
| Randelović G (2012) ⁷⁹ | 2 | <i>H. influenzae</i> | 2-12/ F | NC | Vulvovaginitis | Exudado vaginal | NC | NC |
| Martin D (2013) ⁸⁰ | 1 | <i>H. influenzae</i> | 48/ F | Leiomioma uterino. No DIU | Endometritis aguda. Dolor abdominal bajo y fiebre | Biopsia endometrial | PCR | NC |
| Tinguely R (2013) ⁸¹ | 1 | <i>H. parainfluenzae</i> + <i>N. gonorrhoeae</i> | NC/ M | Homosexual. Sífilis recientemente tratada | Uretritis | Exudado uretral | Secuenciación 16S rARN | Ciprofloxacino |
| | 1 | | | Homosexual | | | PCR | Ciprofloxacino + doxiciclina (NR) |
| Mendz GL (2014) ⁸² | 1 | <i>H. parainfluenzae</i> + <i>C. curvus</i> | 29/ F | Embarazada (25 semanas) | Corioamnionitis, rotura prematura de membranas, sepsis neonatal | Exudado vaginal | Secuenciación 16S rARN | Ceftriaxona + azitromicina Penicilina + gentamicina + metronidazol |

Tabla 1 (continuación)

| Autor (año de publicación) | N.º de episodios | Microorganismos | Edad/ sexo | Posibles factores predisponentes | Manifestaciones clínicas | Muestra clínica | Diagnóstico microbiológico reflejado | Tratamiento |
|---------------------------------|------------------|--|------------|--|---|--------------------------|--------------------------------------|--|
| Cardines R (2015) ⁸³ | 46 | 37 <i>H. parainfluenzae</i> 7 <i>H. pittmaniae</i> 2 <i>H. parahaemolyticus</i> | 32,5/ F | Embarazadas (25-38 semanas) | Asintomáticas | Exudado vaginal | Secuenciación 16S rARN | NC |
| Hsu MS (2015) ⁸⁴ | 1 | <i>H. parainfluenzae</i> + <i>Enterococcus</i> spp. | 29/ M | Homosexual, sexo sin protección | Disuria, secreción uretral purulenta | Exudado uretral | Secuenciación 16S rARN | Ceftriaxona + doxiciclina |
| | 1 | <i>H. parainfluenzae</i> + <i>N. gonorrhoeae</i> + <i>M. morgani</i> | 32/ M | | Disuria, frecuencia, secreción uretral purulenta | | | Ceftriaxona + doxiciclina |
| | 1 | <i>H. parainfluenzae</i> + <i>Enterococcus</i> spp. | 27/ M | | Disuria, secreción uretral purulenta, adenopatía inguinal | | | Claritromicina |
| Deza G (2016) ⁸⁵ | 52 | 45 <i>H. parainfluenzae</i> 7 <i>H. influenzae</i> 24 + otros microbios 10 + <i>N. gonorrhoeae</i> 8 + <i>C. trachomatis</i> 3 + <i>C. albicans</i> 2 + <i>G. vaginalis</i> 1 + <i>U. urealyticum</i> | 31,8/ M | 31 (60%) homosexuales y 21 (40%) heterosexuales. 4 (8%) VIH 9 (17%) ITS previa 52 (100%) sexo oral sin protección 29 (55%) sexo anal, 44% sin protección 19 (36%) sexo vaginal, 31% sin protección | 37 (71%) secreción uretral purulenta 13 (25%) secreción uretral no purulenta 2 (4%) disuria sin secreción uretral | Exudado uretral | API20E | 48 (92%) ceftriaxona + azitromicina/ doxiciclina 2 (4%) doxiciclina 1 (2%) azitromicina 1 (2%) ciprofloxacino |
| | | 28 en solitario 23 <i>H. parainfluenzae</i> 5 <i>H. influenzae</i> | 33,7/ M | 15 (54%) homosexuales y 13 (46%) heterosexuales. 3 (11%) VIH 5 (18%) ITS previa 28 (100%) sexo oral sin protección (5 (18%) única práctica sexual) 13 (46%) sexo anal, 39% sin protección 11 (39%) sexo vaginal, 32% sin protección | 18 (64%) secreción uretral purulenta 9 (32%) secreción uretral no purulenta 1 (4%) disuria sin secreción uretral | | | 28 (100%) ceftriaxona + azitromicina/ doxiciclina |
| Frølund M (2016) ⁸⁶ | 9 | 6 <i>H. influenzae</i> en solitario 2 + adenovirus 1 + <i>M. genitalium</i> | NC/ M | NC | Uretritis aguda Disuria y secreción uretral | Orina de primera micción | PCR | NC |

Tabla 1 (continuación)

| Autor (año de publicación) | N.º de episodios | Microorganismos | Edad/ sexo | Posibles factores predisponentes | Manifestaciones clínicas | Muestra clínica | Diagnóstico microbiológico reflejado | Tratamiento |
|--|------------------|--|------------------------|---|---|--------------------------------|--|--|
| Ito S (2016) ⁸⁷ | 22 | 21 <i>H. influenzae</i> en solitario 1 + <i>U. urealyticum</i> | 7 < 31 y 14 > 31/ M | 11 casados y 10 solteros. 12 uretritis previa. 21 sexo oral sin protección (12 en exclusiva). 9 sexo oral y vaginal sin protección. 13 pareja trabajador/a del sexo Niña prepúber | 21 secreción uretral (13 moderada y 8 escasa) en 10 serosa, 6 mucoide y 5 mucopurulenta 15 irritación uretra 12 disuria moderada 3 meatitis y/o balanitis 3 molestias faríngeas Incubación < 7 días Vulvovaginitis | Exudado uretral | NC | NC |
| Kim H (2016) ⁸⁸ | 1 | <i>H. influenzae</i> | 0-9/ F | Niña prepúber | Vulvovaginitis | Exudado vaginal o vulvar | Cultivo | NC |
| You C (2016) ⁸⁹ | 8 | <i>H. influenzae</i> | NC/ M | NC | Uretritis | Orina de primera micción | Secuenciación 16S ARN | NC |
| Porter M (2016) ⁹⁰ | 31 | <i>H. influenzae</i> | 21-29/F | 31 embarazadas | 31 Corioamnionitis | Placenta | Cultivo | NC |
| Baba H (2017) ⁹¹ | 1 | <i>H. influenzae</i> | 31/ F | Embarazada de 17 semanas. Antecedente de infección respiratoria alta con tos. Antecedente de cuerpo extraño en vagina. Rinitis recurrente y crónica. En exudado nasal se aísla <i>H. influenzae</i> derivado del mismo clon que el detectado en vagina | Aborto séptico. Fiebre alta, sangrado vaginal y dolor abdominal | Exudado vaginal Hemocultivo | Cultivo, MALDI-TOF, PCR. | Piperacilina-tazobactam Cefotaxima + metronidazol |
| Chen X (2017) ⁹² | 1 | <i>H. influenzae</i> | 6/ F | Antecedente de cuerpo extraño en vagina. Rinitis recurrente y crónica. En exudado nasal se aísla <i>H. influenzae</i> derivado del mismo clon que el detectado en vagina | Vulvovaginitis asociada a rinitis | Exudado vaginal | NC | NC |
| Deguchi T (2017) ⁹³ | 73 | <i>H. influenzae</i> | NC/ M | NC | 67 uretritis aguda 4 epididimitis aguda 2 uretritis y epididimitis | Exudado uretral | NC | NC |
| Ito S (2017) ¹ | 68 | 54 <i>H. influenzae</i> en solitario 5 + <i>U. urealyticum</i> 4 + <i>U. urealyticum</i> + <i>M. hominis</i> 2 + <i>U. parvum</i> 1 + <i>C. trachomatis</i> 1 + <i>N. gonorrhoeae</i> <i>H. influenzae</i> | 35/ M | NC | Uretritis | Exudado uretral | HN-20 Rapid system identification test | 43 azitromicina (5 NR) 20 sitafloxacino 3 levofloxacino 2 ceftriaxona |
| Li JP (2017) ⁹⁴ | 6 1 110 | <i>H. influenzae</i> | NC/ M NC/ F | Niñas prepúberes | Epididimitis aguda Prostatitis aguda Vulvovaginitis | Exudado vaginal | Cultivo | NC 55 ofloxacino 49 betalactámicos 6 NC Doxiciclina |
| Caballero Mateos AM (2018) ⁹⁵ | 1 | <i>H. parainfluenzae</i> + <i>C. trachomatis</i> L2 (linfogramuloma venéreo) | 34/ M | Homosexual, sexo sin protección. Hepatitis B previa tratada. Sífilis secundaria. Adicto a drogas. | Proctalga, estreñimiento, rectorragia, fiebre. Úlcera rectal | Biopsia rectal | NC | NC |

Tabla 1 (continuación)

| Autor (año de publicación) | N.º de episodios | Microorganismos | Edad/ sexo | Posibles factores predisponentes | Manifestaciones clínicas | Muestra clínica | Diagnóstico microbiológico reflejado | Tratamiento |
|-------------------------------|------------------|---|------------|--|---|-----------------|--------------------------------------|---|
| Horie K (2018) ⁹⁶ | 1 | «H. quentini» + <i>Streptococcus</i> spp. + <i>M. hominis</i> + <i>U. urealyticum</i> | 34/ M | Heterosexual. Soltero Uretritis previa (no otras ITS previas) Parejas casuales | Moderada secreción uretral mucoide Incubación 12 días | Exudado uretral | Secuenciación 16S rARN | Azitromicina |
| | 1 | «H. quentini» | 24/ M | Heterosexual. Soltero No ITS previas VIH negativo Sexo oral sin protección con trabajadora del sexo | Escasa secreción uretral mucoide, disuria Incubación 4 días | | | Sitafloxacino |
| | 1 | «H. quentini» + <i>Streptococcus</i> spp. | 30/ M | Heterosexual. Soltero No ITS previas VIH negativo Sexo oral y vaginal sin protección con pareja estable y otras parejas | Condiloma acuminado en glande Escasa secreción uretral serosa, irritación uretral, disuria | | | Levofloxacino |
| Kondo H (2018) ⁹⁷ | 1 | <i>H. influenzae</i> + <i>Streptococcus</i> spp. + <i>U. urealyticum</i> | 32/ M | Heterosexual. Casado 4 episodios de uretritis previos (no otras ITS) | Irritación uretral, secreción uretral mucopurulenta | Exudado uretral | | Azitromicina NR |
| | 1 | <i>H. influenzae</i> | 27/ M | Varias parejas sexuales Heterosexual. Casado No ITS previas Pareja sexual estable | Irritación uretral, escasa secreción uretral mucoide Incubación 16 días | | | |
| | 1 | <i>H. influenzae</i> + <i>S. agalactiae</i> | 30/ M | Heterosexual. Soltero No ITS previas Sexo oral sin protección con trabajadora del sexo | Irritación uretral, escasa secreción uretral mucoide Incubación 5 días | | | |
| | 1 | <i>H. influenzae</i> | 29/ M | Heterosexual Casado 1 episodio de uretritis previo (no otras ITS) Sexo oral sin protección con trabajadora del sexo | Disuria, escasa secreción uretral mucoide Incubación 12 días | | | |
| | 1 | <i>H. influenzae</i> | 21/ M | Heterosexual. Casado 1 episodio de uretritis previo (no otras ITS) Sexo oral y vaginal sin protección con trabajadora del sexo | Irritación uretral, secreción uretral mucopurulenta Incubación 5 días | | | |
| Saxena A (2018) ⁹⁸ | 1 | <i>H. parainfluenzae</i> | 25/ M | Heterosexual. Casado No ITS previas Sexo oral sin protección con trabajadora del sexo | Disuria, irritación uretral, secreción uretral mucopurulenta Incubación 9 días | | | |
| | 1 | <i>H. parainfluenzae</i> | 33/ M | No ITS previas VIH negativo Sexo oral sin protección con trabajadora del sexo | Prurito uretral, secreción uretral | Exudado uretral | MALDI-TOF | Norfloxacino + amoxic-clav + fluconazol (NR) Azitromicina + ciprofloxacino |

Tabla 1 (continuación)

| Autor (año de publicación) | N.º de episodios | Microorganismos | Edad/ sexo | Posibles factores predisponentes | Manifestaciones clínicas | Muestra clínica | Diagnóstico microbiológico reflejado | Tratamiento |
|--|------------------|--|---------------------------------|--|---|---|--------------------------------------|--|
| Cevik M (2019) ⁹⁹ | 1 | <i>H. influenzae</i> | 35/ F | Embarazada de 14 semanas | Aborto séptico. Corioamnionitis aguda. Dolor abdominal, secreción vaginal/ hemorragia, fiebre. | Biopsia de placenta Hemocultivo. Exudado cervical | NC | Betalactámico |
| | 1 | | 22/ F | Embarazada de 14 semanas | | | | |
| | 1 | | 33/ F | Embarazada de 20 semanas. Rotura prematura de membranas. Aborto previo. Antecedentes de corioamnionitis | | | | |
| Magdaleno Tapial J (2019) ¹⁰⁰ | 38 | 32 <i>H. parainfluenzae</i> 5 <i>H. influenzae</i> 1 <i>H. haemolyticus</i> 15 <i>Haemophilus</i> spp. en solitario 9 + <i>M. hominis</i> / <i>Ureaplasma</i> spp 7 + <i>Chlamydia</i> 6 + <i>Neisseria</i> 2 + <i>M. genitalium</i> | 30.5/ 35 (92%) M 3 (8%) F | 21 (55%) M homosexuales 13 (34%) M heterosexuales 3 (8%) F heterosexuales 1 (3%) NC 5 (13%) VIH 20 (57%) ITS previa 38 (100%) sexo oral sin protección | 22 (58%) secreción uretral purulenta 6 (16%) disuria 10 (26%) asintomático, contacto sexual de riesgo | Exudado uretral | NC | 17 (45%) ceftriaxona + azitromicina 12 (31%) ceftriaxona + doxiciclina 5 azitromicina 4 doxiciclina 6 NR |
| Wang HJ (2019) ¹⁰¹ | 230 | <i>H. influenzae</i> | NC/ F | Niñas prepúberes | Vulvovaginitis | Exudado vaginal | Cultivo Vitek system NH | NC |
| Alsuhaibani MA (2019) ¹⁰² | 1 | <i>H. parainfluenzae</i> | 26/F | Embarazada | Corioamnionitis | Placenta y sangre de neonato | Cultivo | Cefotaxima + gentamicina |
| Ducours M (2020) ¹⁰³ | 1 | <i>H. parainfluenzae</i> + <i>S. hominis</i> + <i>E. faecalis</i> + <i>S. anginosus</i> + <i>p. harei</i> | 20/ M | Heterosexual Sexo vaginal sin protección | Secreción uretral | Exudado uretral | MALDI-TOF | Ceftriaxona + azitromicina |
| | 1 | <i>H. parainfluenzae</i> + <i>N. gonorrhoeae</i> + <i>S. epidermidis</i> + <i>S. anginosus</i> + <i>S. mitis</i> | 31/ M | Homosexual Sexo anal sin protección | Disuria, secreción uretral | | | Ceftriaxona + azitromicina |

Tabla 1 (continuación)

| Autor (año de publicación) | N.º de episodios | Microorganismos | Edad/ sexo | Posibles factores predisponentes | Manifestaciones clínicas | Muestra clínica | Diagnóstico microbiológico reflejado | Tratamiento |
|-----------------------------------|------------------|---|------------|--|---------------------------------|--------------------------------|--------------------------------------|--|
| | 1 | <i>H. parainfluenzae</i> + <i>M. genitalium</i> + <i>E. faecalis</i> + <i>S. mitis</i> | 37/ M | Heterosexual | Disuria, secreción uretral | | | Minociclina + pristinamicina |
| | 1 | <i>H. parainfluenzae</i> + <i>N. gonorrhoeae</i> + <i>S. haemolyticus</i> + <i>Corynebacterium</i> sp. | 43/ M | Homosexual VIH Sexo oral y anal sin protección | Disuria, secreción uretral | | | Ceftriaxona + doxiciclina |
| | 1 | <i>H. parainfluenzae</i> + <i>S. haemolyticus</i> + <i>E. faecalis</i> | 30/ M | Homosexual. PrEP Sexo oral y anal sin protección | Disuria, secreción uretral | | | Cotrimoxazol (NR) Gentamicina + ciprofloxacino |
| | 1 | <i>H. parainfluenzae</i> + <i>S. haemolyticus</i> + <i>S. mitis</i> | 28/ M | Homosexual Sexo anal sin protección | Disuria, secreción uretral | | | Ceftriaxona + doxiciclina |
| | 1 | <i>H. parainfluenzae</i> + <i>S. haemolyticus</i> | 27/ M | NC | NC | | | NC |
| | 1 | <i>H. influenzae</i> | 55/ M | Homosexual. PrEP Sexo oral y anal sin protección | Secreción uretral | | | Ceftriaxona + azitromicina |
| | 1 | <i>H. parainfluenzae</i> + <i>N. gonorrhoeae</i> + <i>E. coli</i> | 33/ M | Homosexual. PrEP Sexo oral y anal sin protección | Disuria, secreción uretral | | | Ceftriaxona |
| Nishimura Y (2020) ¹⁰⁴ | 1 | <i>H. influenzae</i> | 51/ F | Adenomioma polipoide Adenocarcinoma endometriode en estadio inicial | Microabscesos en adenomioma. | Exudado vaginal Hemocultivo | MALDI-TOF | Ceftriaxona + histerectomía |

Tabla 1 (continuación)

| Autor (año de publicación) | N.º de episodios | Microorganismos | Edad/ sexo | Posibles factores predisponentes | Manifestaciones clínicas | Muestra clínica | Diagnóstico microbiológico reflejado | Tratamiento |
|----------------------------------|------------------|---|--|--|--|---|--------------------------------------|--|
| Sierra Y (2020) ¹⁰⁵ | 175 | <i>H. parainfluenzae</i> +/- NC 125 NO multirresistentes 50 multirresistentes: 30 <i>H. parainfluenzae</i> + <i>C. trachomatis</i> / <i>N. gonorrhoeae</i> / <i>T. pallidum</i> 10 NC 10 <i>H. parainfluenzae</i> en solitario | 37,8/ 97 (55%) M 78 (45%) F NC NC NC NC 42/ M | NC NC NC NC 4 homosexuales, 4 heterosexuales y 2 NC. 4 VIH 6 ITS previa 8 sexo sin protección con desconocido, 1 sexo sin protección con pareja estable y 1 NC | NC NC 26 uretritis y 24 NC 16 uretritis y 14 NC 5 asintomáticos y 5 NC 10 (100%) uretritis | 79 (45%) exudado uretral 62 (35%) vaginal 13 (7%) prepucial 9 (5%) cervical 6 (3%) rectal 3 (2%) úlcera genital 1 (1%) faríngeo 1 (1%) semen 1 (1%) orina NC NC NC NC 10 exudado uretral | MALDI-TOF | NC NC NC NC 5 ceftriaxona + azitromicina 2 ceftriaxona + doxiciclina 1 ceftriaxona + azitromicina + doxiciclina 1 amox-clav |
| Snirivasan S (2020) ³ | 40 | <i>H. influenzae</i> | NC/ M | 23 heterosexuales 17 homosexuales | 16 uretritis y 7 asintomáticos 16 uretritis y 1 asintomático | Orina de primera micción | Secuenciación 16S rARN | NC |
| Vives A (2020) ¹⁰⁶ | 30 | 19 <i>H. parainfluenzae</i> 10 <i>H. influenzae</i> 1 <i>Haemophilus</i> sp. 25 en solitario 5 + otros microbios 4 + <i>C. trachomatis</i> 1 + <i>N. gonorrhoeae</i> | 36,6/ M | 17 (57%) heterosexuales, 8 (27%) homosexuales, 2 (7%) bisexuales y 3 (10%) NC 3 (10%) VIH sin carga viral detectable 13 (43%) ITS previa 21 (75%) sexo oral, 15 (54%) sexo vaginal y 10 (36%) sexo anal. N.º parejas sexuales 3.5 [1-20] | 13 (43%) secreción uretral 7 (23%) disuria 5 (17%) dolor testicular 2 (7%) úlcera genital 1 (4%) hematospermia 1 (4%) eyaculación dolorosa 1 (4%) dolor abdominal bajo | Exudado uretral | API NH test | Ceftriaxona + azitromicina/ doxiciclina Azitromicina +/- ciprofloxacino Ciprofloxacino Doxiciclina 8 NR |
| Hu BF (2021) ¹⁰⁷ | 140 | <i>H. influenzae</i> | 5,8/F | NC | Vulvovaginitis sintomática | Exudado vaginal | Vitek | Ampicilina |
| Bruins MJ (2021) ¹⁰⁸ | 127 | <i>H. influenzae</i> | 37 (<12 a)/F 2(12-17 a)/F 45(18-51 a)/F 43(>51)/F | NC | Vulvovaginitis sintomática | Exudado vaginal | Cultivo | NC |

F: mujer; M: hombre; NC: no consta; NR: no respondieron al tratamiento.

* + otros: en dichos trabajos no se describe qué otros microorganismos se aíslan de manera concomitante.

Tabla 2
Sensibilidad a los antibióticos (%) de los aislados de *Haemophilus* spp

| Autor (año de publicación) | Especie | N.º casos | Prod. BL | Pen | CFZ | Cef 2.ª | Cef 3.ª | Cef 4 | Carba | Macr | Quin | TC | RIF | FOS |
|----------------------------|-------------------------------------|-----------|----------|------|-----|---------|---------|-------|-------|------|------|------|-----|-----|
| Campognone P (1986) | Hi | 17 | - | 100 | 100 | | | | | 100 | | 100 | | |
| Casin I (1988) | Hi | 60 | 16,7 | 83,3 | - | - | - | - | - | 100 | 100 | 85,8 | - | - |
| Houang E (1989) * | Hp + Hi | 73 | | | | | | | | | | | | |
| Bosch J (1991) | Hi | 9 | | 100 | | | | | | | | | | |
| Vázquez F (1996) | Hp | 100 | 29 | 71 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| | Hi | 45 | 26,7 | 73,3 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| | H | 10 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Kragsberg P (1993) | Hi | 6 | 0 | 100 | 100 | | | | | | | 100 | | |
| Cox RA (1997) | Hi | 11 | - | 100 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| García E (1997) | Hi | 18 | 27 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Cox RA (2002) | Hi + Hp | 39 | 10 | 95 | - | 100 | - | - | - | 95 | - | - | - | - |
| Tanaka K (2005) | Hi | 8 | 37,5 | 37,5 | | | | | | | | | | |
| Orellana MA (2009) | Hp + Hi | 36 | - | 76,5 | - | 94,1 | 100 | - | - | 64,7 | 91,1 | - | - | - |
| Orellana MA (2011) | Hp + Hi | 77 | 34,2 | 75,9 | - | 92,4 | 100 | - | - | 73 | 87,8 | 76,8 | - | - |
| Cardines R (2015) | Hp | 37 | 13,5 | 85,1 | - | - | 97,3 | - | 100 | - | 91,9 | - | - | - |
| | <i>H. pittmaniae</i> | 7 | - | 100 | - | - | 100 | - | 100 | - | 100 | - | - | - |
| | <i>H. haemolyticus</i> | 2 | - | 100 | - | - | 100 | - | 100 | - | 100 | - | - | - |
| Deguchi T (2017) | Hi | 73 | 27,4 | 67,1 | - | 58,9 | 82,6 | - | 99,5 | 95,2 | 100 | 98,6 | - | - |
| Li JP (2017)* | Hi | 110 | | | | | | | | | | | | |
| Kondo H (2018) | Hi | 6 | 16,7 | 16,7 | - | - | - | - | - | - | 33,3 | - | - | - |
| Magdaleno Tapial J (2019) | Hp + Hi + <i>H. haemolyticus</i> | 38 | - | 79 | - | 92,1 | 94,8 | - | - | 65,8 | 90,8 | 73,7 | - | - |
| Wang HJ (2019)* | Hi | 230 | | | | | | | | | | | | |
| Ducours M (2020) | Hp + Hi | 5 | - | 10 | - | - | 25 | - | 100 | - | 22,2 | 0 | - | - |
| Sierra Y (2020) | Hp | 175 | - | 87,1 | - | 92,3 | 99,4 | - | - | 88,2 | 78,6 | 53,7 | - | - |
| Hu BF (2021) | Hi | 136 | 35 | - | - | 81,6 | 98,5 | - | 100 | 91,9 | 100 | | | |

Amin: aminoglucósidos; ATM: aztreonam (monobactámico); Carba: carbapenemes; Cef 2.ª: cefalosporinas 2.ª generación; Cef 3.ª: cefalosporinas 3.ª generación; Cef 4.ª: cefalosporinas 4.ª generación; CFZ: cefazolina (cefalosporina 1.ª generación); CHL: cloranfenicol; FOS: fosfomicina; Hi: *Haemophilus influenzae*; Hp: *Haemophilus parainfluenzae*; Macr: macrólidos; Pen: penicilinas; Prod. BL: producción de betalactamasas; Quin: quinolonas; RIF: rifampicina; SXT: trimetoprim-sulfametoxazol; TC: tetraciclinas.

* No se incluyen los datos proporcionados por estos trabajos porque engloban muestras de procedencia distinta al aparato genital.

Tabla 3
Tasas de susceptibilidad antibiótica y presencia de betalactamasas separados por especies (%)

| Especie | Prod. BL | Pen | CFZ | Cef. 2.ª | Cef. 3.ª | Carba | Macr | Quin | TC |
|--------------------------|----------|-------|-----|----------|----------|-------|------|------|------|
| <i>H. influenzae</i> | 27,97 | 76,14 | 100 | 73,7 | 92,9 | 99,7 | 94,9 | 98,5 | 93,9 |
| <i>H. parainfluenzae</i> | 24,81 | 81,66 | | 92,3 | 99 | 100 | 88,2 | 80,9 | 53,7 |

Carba: carbapenemes; Cef 2.ª: cefalosporinas 2.ª generación; Cef 3.ª: cefalosporinas 3.ª generación; CFZ: cefazolina (cefalosporina 1.ª generación); Macr: macrólidos; Pen: penicilinas; Prod. BL: producción de betalactamasas; Quin: quinolonas; TC: tetraciclinas.

la edad de los pacientes. Los hombres son todos adultos, con una edad media de 30 años (20-55). Las mujeres quedan divididas en dos grupos, uno de menores de 14 años (53,9%; 624/1158) y otro de adultas (a partir de 14 años, 28,4%; 329/1158). En el 17,7% de mujeres (205/1158) no consta la edad.

En el grupo de hombres se detectan con casi igual frecuencia *H. parainfluenzae* (44,1%; 367/835) y *H. influenzae* (42,6%; 356/835). La gran mayoría son diagnosticados de uretritis. Las manifestaciones clínicas más frecuentes son secreción uretral, purulenta o no, disuria e irritación o prurito uretral. Con respecto al tipo de muestra, en la gran mayoría de los casos se trata de exudados uretrales. El tratamiento administrado con más frecuencia es ceftriaxona con azitromicina y/o doxiciclina, aunque el tratamiento se encuentra especificado únicamente en el 40% (15/37) de las publicaciones referidas a varones.

El grupo de las mujeres adultas lo subdividimos en función de si la infección ocurrió durante el embarazo (52,9%; 174/329) o no (47,1%; 155/329). En estas últimas aparecen episodios de vaginitis, bartolinitis, salpingitis, endometritis o abscesos tubáricos. La ausencia de un número importante de datos nos impide extraer conclusiones sobre el predominio de una especie concreta de *Haemophilus*. En cuanto a las gestantes, casi todos los trabajos hacen referencia a aborto séptico, corioamnionitis aguda, rotura prematura de membranas y sepsis neonatal. Se detecta con más frecuencia *H. influenzae* (64,9%; 113/174) que *H. parainfluenzae* (30,5%; 53/174). En todas las muestras procedentes de niñas (exudados vaginales o vulvares) se aísla *H. influenzae*. La mayoría presentan secreción vaginal, irritación o prurito vulvar, y no reúnen factores

predisponentes. El tratamiento antibiótico incluyó betalactámicos o quinolonas.

Las muestras de procedencia rectal solo suponen el 2,3% (55/2397). La información clínica y epidemiológica disponible sobre estos pacientes es muy escasa, a excepción de un caso reportado⁷.

En la **tabla 2** se resume la información sobre la sensibilidad de *Haemophilus* a diferentes grupos de antibióticos (penicilina, carbapenémicos, tetraciclina, quinolonas, cefalosporinas de primera, segunda y tercera generación) aportada por 21 de los 67 trabajos. Se han excluido 4 de ellos porque no segregan los resultados según la procedencia de las muestras, así como aquellos con menos de cinco casos reportados para evitar sesgos. La sensibilidad global de *Haemophilus* spp. a penicilinas fue del 78,9%, y la tasa global de producción de betalactamasas del 26,4%. Debe tenerse en cuenta que, si bien la producción de betalactamasas es el principal mecanismo de resistencia de este género, también existen cepas no productoras de betalactamasas pero con alteración en penicillin binding proteins con baja afinidad por betalactámicos, e, incluso, combinación de ambos mecanismos¹⁰⁹.

Además, se ha determinado la sensibilidad a dichos antibióticos por separado para cada especie. Estos datos se muestran en la **tabla 3**.

Discusión

Es difícil demostrar el papel patogénico de microorganismos que pueden ser colonizadores y presentarse de forma conjunta con otras

especies, como en el caso de HSNOD y en particular de *Haemophilus influenzae*. Existen pocos estudios realizados con grupo control sobre la prevalencia de este último en varones con uretritis, no obstante, en uno de ellos³, sí se demuestra asociación con uretritis no gonocócica tanto en HSH como en heterosexuales, lo que iría a favor de su papel etiológico y patogénico en las uretritis. Del resto de especies HSNOD, su papel patogénico aún es dudoso, dado que no existen estudios rigurosos con metodología válida, siendo en su mayoría series de casos.

El mecanismo de adquisición varía en función de las características del paciente; por ejemplo, en niñas sin antecedentes de relaciones sexuales ni abusos podría existir un mecanismo de autoinoculación desde localización nasal hasta el área vaginal. Por el contrario, en los adultos, la vía de transmisión es predominantemente sexual. Uno de los datos más relevantes que podemos extraer de esta revisión bibliográfica es la elevada frecuencia con que se asocia la uretritis producida por HSNOD con la práctica de sexo oral sin protección, tratándose, en muchos casos, de la única forma de exposición reportada. La infección genital por HSNOD parece asociarse al contacto sexual con numerosas parejas sexuales y con el ámbito de la prostitución. Sin embargo, es importante ser cautos al extraer conclusiones sobre posibles factores predisponentes a la infección genital por HSNOD, ya que la información suministrada por las distintas publicaciones es escasa. Con respecto a la orientación sexual de los pacientes varones, un 53,3% eran heterosexuales y un 46,7%, homosexuales, pero la información disponible es muy limitada y no nos permite concluir que el riesgo de infección se relacione con la orientación sexual. Lo mismo ocurre con haber padecido previamente infecciones de transmisión sexual (uretritis, VIH, sífilis, etc.) como factor de riesgo. Encontramos el mismo número de pacientes con antecedentes de ITS que sin ellos, pero tampoco podemos extraer conclusiones definitivas debido a la ausencia generalizada de información. Llama la atención el escaso número de publicaciones en que se considera a HSNOD como agente patógeno causante de proctitis.

Las tasas de sensibilidad de *Haemophilus* frente a cefalosporinas, sobre todo de tercera generación, son muy elevadas, constituyendo junto a la amoxicilina/clavulánico, los tratamientos de elección. Teniendo en cuenta el perfil de sensibilidad antibiótica de cada especie descrito anteriormente, podemos deducir que el tratamiento empírico administrado para ITS podría resultar más eficaz frente a *H. influenzae* que frente a *H. parainfluenzae*, ya que este último presenta tasas más bajas de sensibilidad frente a macrólidos, tetraciclinas y quinolonas.

Tradicionalmente, los cuadros de vulvovaginitis en niñas se han tratado con penicilinas, habiéndose descrito una gran tendencia a la recidiva de estos episodios³, que podría deberse a la ineficacia del tratamiento empírico, ya que la tasa de sensibilidad de *H. influenzae* a estos antibióticos es tan solo del 72,3%. Esta hipótesis se ve reforzada por el hecho de que la tasa de recidiva es mayor en las niñas que habían recibido penicilinas en los meses previos para tratar infecciones en otras localizaciones. Una alternativa a las penicilinas son las cefalosporinas, que muestran buenas tasas de sensibilidad y carecen de los posibles efectos secundarios en edad infantil de otros antibióticos, como las quinolonas. Finalmente, uno de los trabajos revisados⁴⁶ pone de manifiesto la frecuencia con que se detecta *Haemophilus* spp. en el exudado vaginal de gestantes asintomáticas, con porcentajes cercanos al 10%. Esto podría conllevar un mayor riesgo de transmisión vertical y de complicaciones infecciosas tanto a nivel maternal como de sepsis neonatal, pudiendo plantearse como estrategia su erradicación de manera profiláctica. Sin embargo, es necesario un análisis más profundo del balance riesgo-beneficio de esta intervención, que podría incrementar la presión antibiótica.

Esta revisión tiene varias limitaciones. Se ha realizado una búsqueda exhaustiva, no obstante, se han incluido artículos en español

en inglés y no hemos tenido acceso a una serie de estudios publicados, enunciados al inicio del artículo, por lo que es posible que no esté incluidos todos los estudios publicados. Además, la gran variabilidad de datos publicados entre artículos, con respecto a datos epidemiológicos, microbiológicos y sensibilidad antibiótica, hacen difícil analizar los datos de forma homogénea y por tanto extraer conclusiones. Por otra parte, la metodología de la mayoría de los estudios incluidos es antigua y no permite establecer de forma firme el papel etiológico de estos microorganismos.

Tras la revisión realizada, sí destacamos, dentro de HSNOD, el papel de *Haemophilus influenzae* como agente etiológico en cuadros de uretritis no gonocócica en varones, tanto HSH como heterosexuales, y, por tanto, la conveniencia de buscar este microorganismo de forma sistemática en esta entidad, pudiendo explicar un porcentaje importante de las uretritis sin aislamiento microbiológico. No se han podido encontrar descritos, de forma consistente, los factores de riesgo epidemiológicos y/o mecanismo de adquisición, por lo que harían falta más estudios. Por otra parte, teniendo en cuenta el perfil de resistencia antibiótica, las cefalosporinas de tercera generación, la amoxicilina-clavulánico y las quinolonas se postulan como las opciones con más éxito de erradicación. La azitromicina y la doxiciclina, ampliamente utilizadas en el tratamiento empírico de las ITS, si bien no encontramos en la revisión tasas de resistencia importantes, sí se está objetivando una tendencia creciente de cepas con mayor perfil de resistencia y concentraciones mínimas inhibitorias mayores para doxiciclina¹¹⁰.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Ito S, Hatazaki K, Shimuta K, Kondo H, Mizutani K, Yasuda M, et al. *Haemophilus influenzae* isolated from men with acute urethritis: Its pathogenic roles, responses to antimicrobial chemotherapies, and antimicrobial susceptibilities. *Sex Transm Dis*. 2017;44:205–10.
- Frølund M, Wikström A, Lidbrink P, Abu Al-Soud W, Larsen N, Harder CB, et al. The bacterial microbiota in first-void urine from men with and without idiopathic urethritis. *PLoS One*. 2018;13:e0201380.
- Srinivasan S, Chambers LC, Tapia KA, Hoffman NG, Munch MM, Morgan JL, et al. Urethral microbiota in men: Association of *Haemophilus influenzae* and *Mycoplasma penetrans* with nongonococcal urethritis. *Clin Infect Dis*. 2021;73:e1684–93.
- Cox RA, Slack MP. Clinical and microbiological features of *Haemophilus influenzae* vulvovaginitis in young girls. *J Clin Pathol*. 2002;55:961–4.
- Dauendorffer JN, Janier M, Bagot M, Fouéré S. *Haemophilus parainfluenzae*-related cellulitis of the penis following tearing of a short frenulum. *Ann Dermatol Venereol*. 2020;147:370–2.
- Anderson R, Wang X, Briere EC, Katz LS, Cohn AC, Clark TA, et al. *Haemophilus haemolyticus* isolates causing clinical disease. *J Clin Microbiol*. 2012;50:2462–5.
- Zhu B, Xiao D, Zhang H, Zhang Y, Gao Y, Xu L, et al. MALDI-TOF MS distinctly differentiates nontypable *Haemophilus influenzae* from *Haemophilus haemolyticus*. *PLoS One*. 2013;8:e56139.
- Glover WA, Suarez CJ, Clarridge JE. Genotypic and phenotypic characterization and clinical significance of *Haemophilus quinini* isolated from the urinary tract of adult men. *J Med Microbiol*. 2011;60:1689–92.
- Skirrow MB, Prakash A. Tubo-ovarian abscess caused by a non-capsulated strain of *Haemophilus influenzae*. *Br Med J*. 1970;1:32.
- Hurley R. *Haemophilus* endometritis in woman fitted with Lippes loop. *Br Med J*. 1970;1:566.
- Farrand RJ. *Haemophilus influenzae* infections of the genital tract. *J Med Microbiol*. 1971;4:357–8.
- Berczy J, Fernlund K, Kamme C. *Haemophilus influenzae* in septic abortion. *Lancet*. 1973;1:1197.
- Khuri-Bulos N, McIntosh K. Neonatal *Haemophilus influenzae* infection Report of eight cases and review of the literature. *Am J Dis Child*. 1975;129:57–62.
- Herva E, Pokela R, Ylikorkala O. *Haemophilus influenzae* as a cause of salpingitis. *Ann Chir Gynaecol Fenn*. 1975;64:317–9.
- Nicholls S, Yuille TD, Mitchell RG. Perinatal infections caused by *Haemophilus influenzae*. *Arch Dis Child*. 1975;50:739–41.
- Bowie WR, Pollock HM, Forsyth PS, Floyd JF, Alexander ER, Wang SP, et al. Bacteriology of the urethra in normal men and men with nongonococcal urethritis. *J Clin Microbiol*. 1977;6:482–8.

17. Albritton WL, Hammond GW, Ronald AR. Bacteremic Haemophilus influenzae genitourinary tract infections in adults. *Arch Intern Med.* 1978;138:1819–21.
18. Gibson M, Williams PP. Haemophilus influenzae amnionitis associated with prematurity and premature membrane rupture. *Obstet Gynecol.* 1978;52:705–25.
19. Ogden E, Amstey MS. Hemophilus influenzae septicemia and midtrimester abortion. *J Reprod Med.* 1979;22:106–8.
20. Simon HB, Southwick FS, Moellering RC Jr, Sherman E. Hemophilus influenzae in hospitalized adults: current perspectives. *Am J Med.* 1980;69:219–26.
21. Arias JW, Saldana LR, Conklin R. Chorioamnionitis due to Haemophilus parainfluenzae. *Tex Med.* 1981;77:47–8.
22. DePass EE, Fardy PW, Boulos JB, Abair EM. Haemophilus influenzae pyosalpingitis. *Can Med Assoc J.* 1982;126:1417–8.
23. Pastorek J 2nd, Bellow P, Faro S. Haemophilus influenzae implicated in puerperal infection. *South Med J.* 1982;75:734–6.
24. Chowdhury MN, Pareek SS. Urethritis associated with Haemophilus parainfluenzae: a case report. *Sex Transm Dis.* 1983;10:45–6.
25. Hall GD, Washington JA. Haemophilus influenzae in genitourinary tract infections. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 1983;1:65–70.
26. Messing M, Sottnek FO, Biddle JW, Schlatter LK, Kramer MA, Kraus SJ, et al. Isolation of Haemophilus species from the genital tract. *Sex Transm Dis.* 1983;10:56–61.
27. Tebbutt GM. A chemotyping scheme for clinical isolates of Haemophilus influenzae. *J Med Microbiol.* 1984;17:335–45.
28. Nakamura KT, Beal DW, Koontz FP, Bell EF. Fulminant neonatal septicemia due to Hemophilus parainfluenzae. *Am J Clin Pathol.* 1984;81:388–9.
29. Paavonen J, Lehtinen M, Teisala K, Heinonen PK, Punnonen R, Aine R, et al. Haemophilus influenzae causes purulent salpingitis. *Am J Obstet Gynecol.* 1985;151:338–9.
30. Campognone P, Singer DB. Neonatal sepsis due to nontypable Haemophilus influenzae. *Am J Dis Child.* 1986;140:117–21.
31. Crowe HM, Levitz RE. Invasive Haemophilus influenzae disease in adults. *Arch Intern Med.* 1987;147:241–4.
32. Davis LW. Type b Haemophilus influenzae tubo-ovarian abscess with associated bacteremia: report of case. *J Am Osteopath Assoc.* 1987;87:611–3.
33. Winn HN, Eglee CC. Acute Haemophilus influenzae chorioamnionitis associated with intact amniotic membranes. *Am J Obstet Gynecol.* 1987;156:458–9.
34. Casin I, Sanson-Le Pors MJ, Felten A, Perol Y. Biotypes, serotypes, and susceptibility to antibiotics of 60 Haemophilus influenzae strains from genitourinary tracts. *Genitourin Med.* 1988;64:185–8.
35. Andreu A, Coira A. ¿Haemophilus influenzae y Haemophilus parainfluenzae: agentes etiológicos de enfermedad de transmisión sexual? *Med Clin (Barc).* 1989;92:321–2.
36. Drouet EB, Denoyel GA, Boude MM, Bousant G, de Montclos HP. Distribution of Haemophilus influenzae and Haemophilus parainfluenzae biotypes isolated from the human genitourinary tract. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 1989;8:951–5.
37. Houang E, Philippou M, Ahmet Z. Comparison of genital and respiratory carriage of Haemophilus parainfluenzae in men. *J Med Microbiol.* 1989;28:119–23.
38. Martel AY, St-Laurent G, Dansereau LA, Bergeron MG. Isolation and biochemical characterization of Haemophilus species isolated simultaneously from the oropharyngeal and anogenital areas. *J Clin Microbiol.* 1989;27:1486–9.
39. Leiberman JR, Hagay ZJ, Dagan R. Intraamniotic Haemophilus influenzae infection. *Arch Gynecol Obstet.* 1989;244:183–4.
40. Van Bosterhaut B, Buts R, Veys A, Piot P. Haemophilus influenzae bartholinitis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 1990;9:442.
41. Christensen JJ, Kirkegaard E, Korner B. Haemophilus isolated from unusual anatomical sites. *Scand J Infect Dis.* 1990;22:437–44.
42. Quentin R, Pierre F, Dubois M, Soutoul JH, Goudeau A. Frequent isolation of capnophilic bacteria in aspirate from Bartholin's gland abscesses and cysts. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 1990;9:138–41.
43. Silverberg K, Boehm FH. Haemophilus influenzae amnionitis with intact membranes: a case report. *Am J Perinatol.* 1990;7:270–1.
44. Pinhas-Hamiel O, Schiff E, Ben-Baruch G, Mashiach S, Reichman B. A life-threatening sexually transmitted Haemophilus influenzae in septic abortion: a case report. *Am J Obstet Gynecol.* 1991;165:66.
45. Facinelli B, Montanari MP, Varaldo PE. Haemophilus parainfluenzae causing sexually transmitted urethritis Report of a case and evidence for a beta-lactamase plasmid mobilizable to Escherichia coli by an Inc-W plasmid. *Sex Transm Dis.* 1991;18:166–9.
46. Bendig JW, Barker KF, O'Driscoll JC. Purulent salpingitis and intra-uterine contraceptive device-related infection due to Haemophilus influenzae. *J Infect.* 1991;22:111–2.
47. Lefevre JC, Lepargneur JP, Bauriaud R, Bertrand MA, Blanc C. Clinical and microbiological features of urethritis in men in Toulouse. *France. Sex Transm Dis.* 1991;18:76–9.
48. Bosch J, Gonce A, Ros R, Carceller C. Haemophilus influenzae e infección genital [Haemophilus influenzae and genital infection]. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 1991;9:624–6.
49. Rusin P, Adam RD, Peterson EA, Ryan KJ, Sinclair NA, Weinstein L. Haemophilus influenzae: an important cause of maternal and neonatal infections. *Obstet Gynecol.* 1991;77:92–6.
50. Mazor M, Chaim W, Maymon E. Intraamniotic infection with Haemophilus influenzae Report of a case and review of the literature. *Arch Gynecol Obstet.* 1991;249:47–50.
51. Kragstberg P, Nilsson K, Persson L, Törnqvist E, Vikerfors T. Deep obstetrical and gynecological infections caused by non-typeable Haemophilus influenzae. *Scand J Infect Dis.* 1993;25:341–6.
52. Ault KA, Gabbe SG, O'Shaughnessy RW, Ayers LW. Three cases of Haemophilus influenzae amnionitis. *Am J Perinatol.* 1993;10:378–80.
53. Kinney JS, Johnson K, Papisian C, Hall RT, Kurth CG, Jackson MA. Early onset Haemophilus influenzae sepsis in the newborn infant. *Pediatr Infect Dis J.* 1993;12:739–43.
54. Gill MV, Schoch PE, Musser JM, Cunha BA. Bacteremia and chorioamnionitis due to cryptic genospecies of Haemophilus Influenzae biotype I. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 1995;14:1088–90.
55. Llanes Caballero R, Cabrera Cantelar N, Palma Monroy S. Urethritis por Haemophilus influenzae serotipo b Reporte de un caso. *Rev Cubana Med Trop.* 1996;48:130–2.
56. Pena MJ, Campos-Herrero MI, Ruiz MC, Rodríguez H, Lafarga B. Estudio microbiológico de vulvovaginitis en niñas prepúberes. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 1996;14:311–3.
57. Vázquez F, Andrés MT, Palacio V, Vázquez S, de Lillo A, Fierro JF. Aislamiento de Haemophilus influenzae y Haemophilus parainfluenzae en infecciones genitourinarias: una revisión de 4 años. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 1996;14:181–5.
58. Carmeci C, Gregg D. Haemophilus influenzae salpingitis and septicemia in an adult. *Obstet Gynecol.* 1997;89:863.
59. Cox RA. Haemophilus influenzae: an underrated cause of vulvovaginitis in young girls. *J Clin Pathol.* 1997;50:765–8.
60. García E, Andreu A, Bartolomé RM. Transmisión vertical maternofetal de Haemophilus influenzae y Haemophilus parainfluenzae. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 1997;15:65–9.
61. Aydin MD, Agaçfidan A, Güvener Z, Kadioglu A, Ang O. Bacterial pathogens in male patients with urethritis in Istanbul. *Sex Transm Dis.* 1998;25:448–9.
62. Rodríguez-Guardado R, Alvarez M, Méndez Lage S, Iglesias B, Villaverde S. Salpingitis bilateral por Haemophilus influenzae en una paciente sin factores de riesgo [Bilateral salpingitis caused by Haemophilus influenzae in a patient without risk factors]. *Med Clin (Barc).* 2000;114:758–9.
63. Cherpès TL, Kusne S, Hillier SL. Haemophilus influenzae septic abortion. *Infect Dis Obstet Gynecol.* 2002;10:161–4.
64. Campos J, Román F, Pérez-Vázquez M, Oteo J, Aracil B, Cercenado E, et al. Infections due to Haemophilus influenzae serotype E: microbiological, clinical, and epidemiological features. *Clin Infect Dis.* 2003;37:841–5.
65. Cuadros J, Mazón A, Martínez R, González P, Gil-Setas A, Flores U, et al. The aetiology of paediatric inflammatory vulvovaginitis. *Eur J Pediatr.* 2004;163:105–7.
66. Mikamo H, Tamaya T, Tanaka K, Watanabe K. [Two cases of Bartholin's gland abscesses caused by Streptococcus pneumoniae and Haemophilus influenzae]. *Jpn J Antibiot.* 2005;58:375–81.
67. Tanaka K, Mikamo H, Ninomiya M, Tamaya T, Izumi K, Ito K, et al. Microbiology of Bartholin's gland abscess in Japan. *J Clin Microbiol.* 2005;43:4258–61.
68. Iser P, Read TH, Tabrizi S, Bradshaw C, Lee D, Horvarth L, et al. Symptoms of non-gonococcal urethritis in heterosexual men: a case control study. *Sex Transm Infect.* 2005;81:163–5.
69. Tsai HY, Wan C, Tseng CC. Childhood vulvovaginitis: report of two cases. *Acta Paediatr Taiwan.* 2006;47:43–6.
70. Varela JA, Otero L, Junquera ML, Melón S, del Valle A, Vázquez F. Investigación de infecciones de transmisión sexual en varones heterosexuales asintomáticos pareja de mujeres con neoplasia cervical intraepitelial. *Actas Dermosifiliogr.* 2006;97:319–22.
71. Kohlberger P, Bancher-Todesca D. Bacterial colonization in suspected sexually abused children. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2007;20:289–92.
72. Santiago JL, Ta Tang TH, Hellín T, Jaén P. Urethritis asociada a conjuntivitis tras relación de riesgo. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2008;26:391–2.
73. Orellana MA, Gómez ML, Sánchez MT, Fernández-Chacón T. Diagnóstico microbiológico en varones Revisión de 3 años. *Rev Esp Quimioter.* 2009;22:83–7.
74. Sikanić-Dugić N, Pustisek N, Hirsli-Hečej V, Lukić-Grič A. Microbiological findings in prepubertal girls with vulvovaginitis. *Acta Dermatovenerol Croat.* 2009;17:267–72.
75. Kakisi OK, Kalkakos P, Spyropoulos V, Lazaraki TP, Moraitou H, Avdeliodi K, et al. Non-typeable Haemophilus influenzae tubo-ovarian abscesses: case report brief review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2010;152:226–7.
76. McKechnie ML, Hillman RJ, Jones R, Lowe PC, Coudwell DL, Davies SC, et al. The prevalence of urogenital micro-organisms detected by a multiplex PCR-reverse line blot assay in women attending three sexual health clinics in Sydney, Australia. *J Med Microbiol.* 2011;60:1010–6.
77. Orellana MA, Gómez Lus ML. ¿Qué tratamiento empírico es el más adecuado en pacientes con uretritis? *Rev Esp Quimioter.* 2011;24:136–42.
78. Calner PA, Salinas ML, Steck A, Schechter-Perkins E. Haemophilus influenzae Sepsis and Placental Abruption in an Unvaccinated Immigrant. *West J Emerg Med.* 2012;13:133–5.
79. Randelović G, Mladenović V, Ristić L, Otašević S, Branković S, Mladenović-Antić S, et al. Microbiological aspects of vulvovaginitis in prepubertal girls. *Eur J Pediatr.* 2012;171:1203–8.
80. Martin D, Dbouk RH, Deleon-Carnes M, del Rio C, Guarner J. Haemophilus influenzae acute endometritis with bacteremia: case report and literature review. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2013;76:235–6.
81. Tinguely R, Seiffert SN, Furrer H, Perreten V, Droz S, Endimiani A. Emergence of extensively drug resistant Haemophilus parainfluenzae in Switzerland. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013;57:2867–9.

82. Mendz GL, Petersen R, Quinlivan JA, Kaakoush NO. Potential involvement of *Campylobacter curvus* and *Haemophilus parainfluenzae* in preterm birth. *BMJ Case Rep.* 2014;2014, bcr2014205282.
83. Cardines R, Daprai L, Giufrè M, Kaakoush NO. Genital carriage of the genus *Haemophilus* in pregnancy: species distribution and antibiotic susceptibility. *J Med Microbiol.* 2015;64:724–30.
84. Hsu MS, Wu MY, Lin TH, Liao CH. *Haemophilus parainfluenzae* among homosexual men. *J Microbiol Immunol Infect.* 2015;48:450–2.
85. Deza G, Martín Ezquerro G, Gómez J, Villar-García J, Supervia A, Pujol RM, et al. Isolation of *Haemophilus influenzae* and *Haemophilus parainfluenzae* in urethral exudates from men with acute urethritis: a descriptive study of 52 cases. *Sex Transm Infect.* 2016;92:29–31.
86. Frølund M, Lidbrink P, Wikström A, Abu Al-Soud W, Larsen N, Harder CB, et al. Urethritis-associated pathogens in urine from men with non-gonococcal urethritis: a case-control study. *Acta Derm Venereol.* 2016;96:689–94.
87. Ito S, Hanaoka N, Shimuta K, Seike K, Tsuchiya T, Yasuda M, et al. Male non-gonococcal urethritis: from microbiological etiologies to demographic and clinical features. *Int J Urol.* 2016;23:325–31.
88. Kim H, Chai SM, Ahn EH, Lee MH. Clinical and microbiologic characteristics of vulvovaginitis in Korean prepubertal girls, 2009–2014: a single center experience. *Obstet Gynecol Sci.* 2016;59:130–6.
89. You C, Hamasuna R, Ogawa M, Fukuda K, Hachisuga T, Matsumoto T, et al. The first report: An analysis of bacterial flora of the first voided urine specimens of patients with male urethritis using the 16S ribosomal RNA gene-based clone library method. *Microb Pathog.* 2016;95:95–100.
90. Porter M, Charles AK, Nathan EA, French NP, Dickinson JE, Darragh H, et al. *Haemophilus influenzae*: a potent perinatal pathogen disproportionately isolated from Indigenous women and their neonates. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2016;56:75–81.
91. Baba H, Kakuta R, Tomita H, Miyazoe M, Saito M, Oe C, et al. The first case report of septic abortion resulting from β -lactamase-negative ampicillin-resistant non-typeable *Haemophilus influenzae* infection. *JMM Case Rep.* 2017;4:e005123.
92. Chen X, Chen L, Zeng W, Zhao X. *Haemophilus influenzae* vulvovaginitis associated with rhinitis caused by the same clone in a prepubertal girl. *J Obstet Gynaecol Res.* 2017;43:1080–3.
93. Deguchi T, Ito S, Hatazaki K, Horie K, Yasuda M, Nakane K, et al. Antimicrobial susceptibility of *Haemophilus influenzae* strains isolated from the urethra of men with acute urethritis and/or epididymitis. *J Infect Chemother.* 2017;23:804–7.
94. Li JP, Hua CZ, Sun LY, Wang HJ, Chen ZM, Shang SQ. Epidemiological features and antibiotic resistance patterns of *Haemophilus influenzae* originating from respiratory tract and vaginal specimens in paediatric patients. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2017;30:626–31.
95. Caballero Mateos AM, López de Hierro-Ruiz M, Rodríguez-Domínguez M, Galán-Montemayor JC, Gutiérrez-Fernández J. Coinfección por linfogranuloma venéreo y *Haemophilus parainfluenzae* durante un episodio de proctitis. *Gastroenterol Hepatol.* 2018;41:107–9.
96. Horie K, Ito S, Hatazaki K, Yasuda M, Nakano M, Kawakami K, et al. 'Haemophilus quentini' in the urethra of men complaining of urethritis symptoms. *J Infect Chemother.* 2018;24:71–4.
97. Kondo H, Ito S, Hatazaki K, Horie K, Nakane K, Mizutani K, et al. GyrA and/or ParC alterations of *Haemophilus influenzae* strains isolated from the urethra of men with acute urethritis. *J Infect Chemother.* 2018;24:232–5.
98. Saxena A, Dawar R, Bora U. *Haemophilus parainfluenzae* urethritis through orogenital transmission. *Indian J Sex Transm Dis AIDS.* 2018;39:127–9.
99. Cevik M, Moncayo-Nieto OL, Evans MJ. Non-typeable *Haemophilus influenzae*-associated early pregnancy loss: an emerging neonatal and maternal pathogen. *Infection.* 2019;48:285–8.
100. Magdaleno Tapial J, Valenzuela Oñate C, Giacaman von der Weth MM, Ferrer-Guillén B, García-Legaz Martínez M, Martínez-Domenech Á, et al. Aislamiento de *Haemophilus* spp. en exudados uretrales como posible agente etiológico de urethritis aguda: estudio de 38 casos. *Actas Dermosifiliogr.* 2019;110:38–42.
101. Wang HJ, Wang CQ, Hua CZ, Yu H, Zhang T, Zhang H, et al. Antibiotic resistance profiles of *Haemophilus influenzae* isolates from children in 2016: A multicenter study in China. *Can J Infect Dis Med Microbiol.* 2019;2019:6456321.
102. Alsubaibani MA. Premature Infant with *Haemophilus parainfluenzae* Sepsis: Case Report and Literature Review. *J Trop Pediatr.* 2019;65:638–41.
103. Ducours M, Puges M, Desclaux A, Barthod L, Peuchant O, Cazanave C, et al. *Haemophilus* spp., an emerging multidrug-resistant sexually transmitted pathogen. *Med Mal Infect.* 2020;50:734–7.
104. Nishimura Y, Hagiya H, Kawano K, Yokota Y, Oka K, Iio K, et al. Invasive non-typeable *Haemophilus influenzae* infection due to endometritis associated with adenomyosis. *BMC Infect Dis.* 2020;20:521.
105. Sierra Y, González Díaz A, Tubau F, Imaz A, Cubero M, Càmarà J, et al. Emergence of multidrug resistance among *Haemophilus parainfluenzae* from respiratory and urogenital samples in Barcelona, Spain. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2020;39:703–10.
106. Vives A, da Silva GVM, Alonso-Tarrés C, Suarez JB, Palmisano F, Cosentino M. *Haemophilus urethritis* in males: A series of 30 cases. *Rev Int Androl.* 2021;19:160–3.
107. Hu BF, Hua CZ, Sun LY, Chao-Fang, Zhou MM. Microbiological Findings of Symptomatic Vulvovaginitis in Chinese Prepubertal Girls. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2021;34:799–804.
108. Bruins MJ, Dos Santos CO, Damoiseaux RAMJ, Ruijs GJHM. Bacterial agents in vulvovaginitis and vaginal discharge: a 10-year retrospective study in the Netherlands. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2021;40:2123–8.
109. Tristram S, Jacobs MR, Appelbaum PC. Antimicrobial resistance in *Haemophilus influenzae*. *Clin Microbiol Rev.* 2007;20:368–89.
110. Jensen JS. Male Urethritis of Unknown Etiology: Piecing Together the Puzzle. *Clin Infect Dis.* 2021;73:e1694–5.